

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Januar 2001 (04.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/00595 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 249/12,
237/32, 253/04, 263/58, 235/26, 233/42, 213/64

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05412

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Juni 2000 (13.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 29 348.1 26. Juni 1999 (26.06.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
D-51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

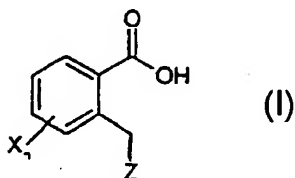
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): WROBLOWSKY,
Heinz-Jürgen [DE/DE]; Vimeburgstr. 73, D-40764 Lan-
genfeld (DE). SCHALLNER, Otto [DE/DE]; Noldeweg
22, D-40789 Monheim (DE). SCHWARZ, Hans-Georg
[DE/DE]; Stettiner Str. 7A, D-40764 Langenfeld (DE).

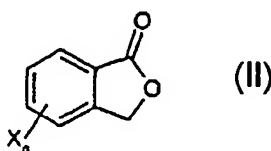
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 2-HETEROCYCLYL METHYL BENZOIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-HETEROCYCLYLMETHYL-BENZOESÄUREDÉRIVATEN



(57) Abstract: The invention relates to a novel method for the production of 2-heterocyclyl methyl benzoic acid derivatives of general formula (I), wherein n, X and Z have the meaning cited in the description, providing good yields and high purity. The invention is characterized in that phthalide of general formula (II), wherein n and X have the meaning cited in the description, is reacted with nitrogen heterocycles of general formula (III): H-Z, wherein Z has the meaning cited in the description, or with nitrogen heterocycle metal salts of general formula (II) in the presence of an aprotic polar diluent and optionally in the presence of a basic auxiliary reaction agent.



(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von 2-Heterocyclylme-
thyl-benzoessäuredérivaten der allgemeinen Formel (I) in guten Ausbeuten und
in hoher Reinheit, dadurch gekennzeichnet, daß Phthalide der allgemeinen For-
mel (II) mit Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (III): H-Z, in wel-
cher Z für N (Stickstoff) gebundenes Heterocyclyl steht, - oder mit Metallsalzen
von Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (II) - in Gegenwart eines
aprotisch polaren Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines
basischen Reaktionshilfsmittels umgesetzt werden.

WO 01/00595 A1

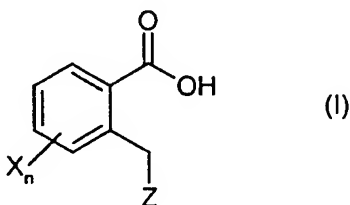
Verfahren zur Herstellung von 2-Heterocyclymethyl-benzoesäurederivaten

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 2-Heterocyclymethyl-benzoesäurederivaten, welche als Zwischenprodukte zur Herstellung von Wirkstoffen für pharmazeutische und landwirtschaftliche Anwendungen verwendet werden können.

Es ist bekannt, daß die Umsetzung von 2-Benzofuran-1(3H)-onen („Phthaliden“) mit Phthalimid-Kaliumsalz zu entsprechenden N-(2-Carboxy-benzyl)-phthalimid-Derivaten führt (vgl. Organic Syntheses Coll. Vol. IV (1963), 810-812; Arch. Pharm. 318 (1985), 640-649; Synthetic Communications 28 (1998), 4525-4530).

Es ist aber auch bekannt, daß bei der Umsetzung von Phthaliden mit Arylalkylaminen nicht die bei gleichartigem Reaktionsablauf zu erwartenden 2-Arylalkylaminomethyl-benzoesäuren, sondern N-Arylalkyl-2-hydroxymethyl-benzamid-Derivate erhalten werden (vgl. Arch. Pharm. 318 (1985), 640-649).

Es wurde nun gefunden, daß man 2-Heterocyclymethyl-benzoesäurederivate der allgemeinen Formel (I)



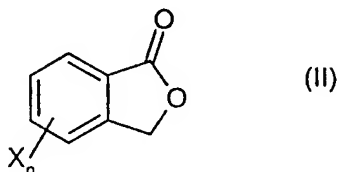
in welcher

n für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht,

X für Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Halogen, oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Dialkylamino oder Dialkylaminosulfonyl steht, und

Z für über N (Stickstoff) gebundenes Heterocyclyl steht,

5 in guten Ausbeuten und in hoher Reinheit erhält, wenn man Phthalide der allgemeinen Formel (II)



in welcher

n und X die oben angegebene Bedeutung haben,

10

mit Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (III)



15

in welcher

Z die oben angegebene Bedeutung hat,

- oder mit Metallsalzen von Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (II) -

20

in Gegenwart eines aprotisch polaren Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels umgesetzt.

25

Überraschenderweise können die 2-Heterocyclylmethyl-benzoesäurederivate der allgemeinen Formel (I) nach dem erfindungsgemäßen Verfahren selektiv in guten Ausbeuten und in hoher Reinheit erhalten werden, obwohl nach dem oben angegebenen Stand der Technik in größerem Umfang als Nebenreaktion die Bildung von N-Heterocyclyl-2-hydroxymethyl-benzamid-Derivaten zu erwarten war.

Das erfindungsgemäße Verfahren stellt einen technisch gut praktikablen Weg zu 2-Heterocyclymethyl-benzoesäurederivaten auf Basis von nach bekannten Methoden leicht zugänglichen Phthaliden dar. Bei der Ringöffnung fallen sofort die gewünschten Benzoessäurederivate an.

5

Die alternative Synthese über die die Umsetzung von 2-Halogenmethyl-benzoesäureestern mit Stickstoffheterocyclen der Formel (II) setzt die häufig aufwendige und vielstufige Synthese von 2-Methyl-benzoesäureestern voraus. Die entsprechenden Benzoessäuren müssten durch Spaltung der Ester hergestellt werden, wobei jedoch nicht alle weiteren Substituenten unter den Bedingungen der Esterspaltung stabil sind.

10

Bevorzugte Substituenten bzw. Bereiche der oben und nachstehend aufgeführten Formeln und Reste werden im folgenden definiert.

15

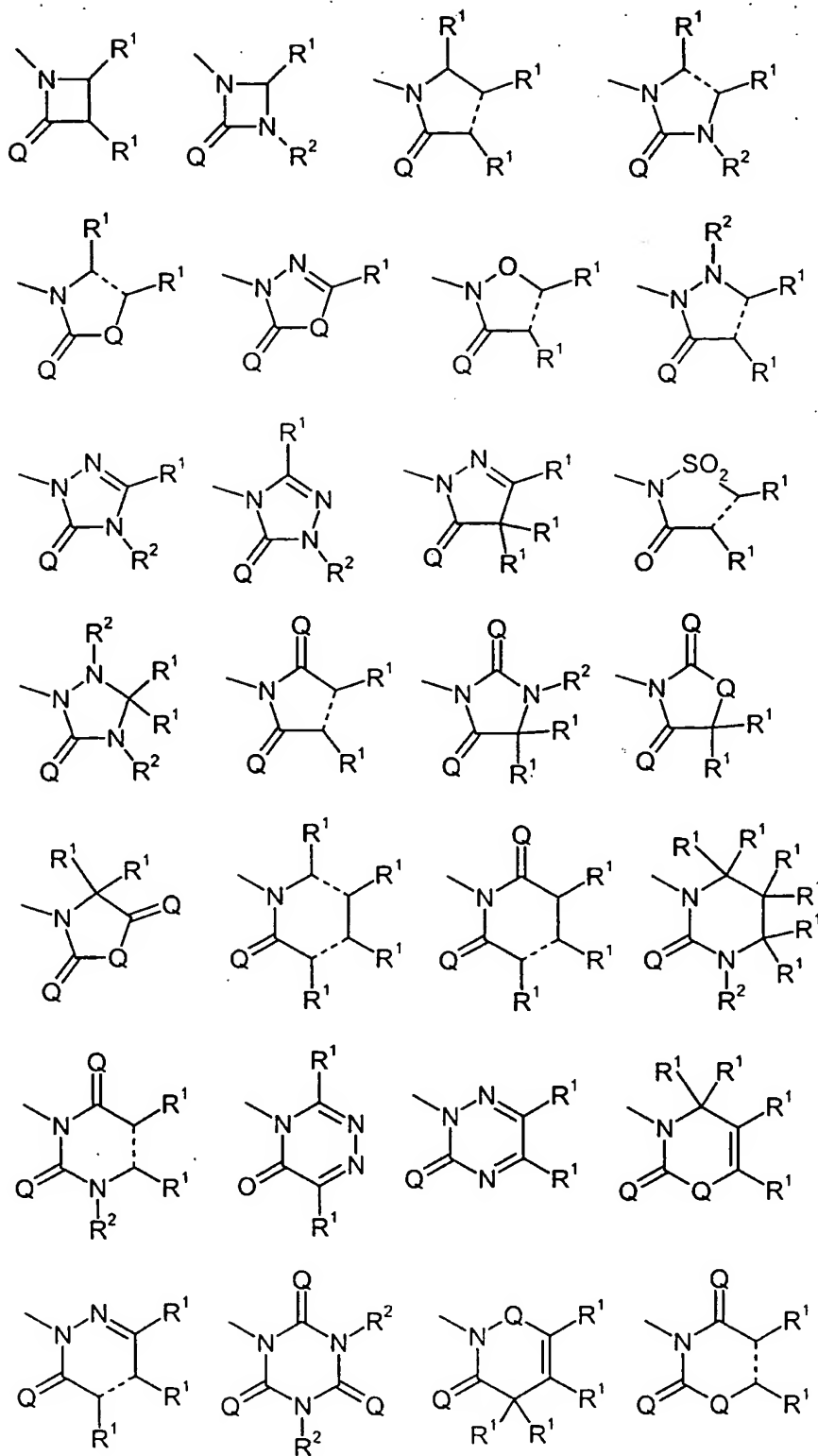
n steht vorzugsweise für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3.

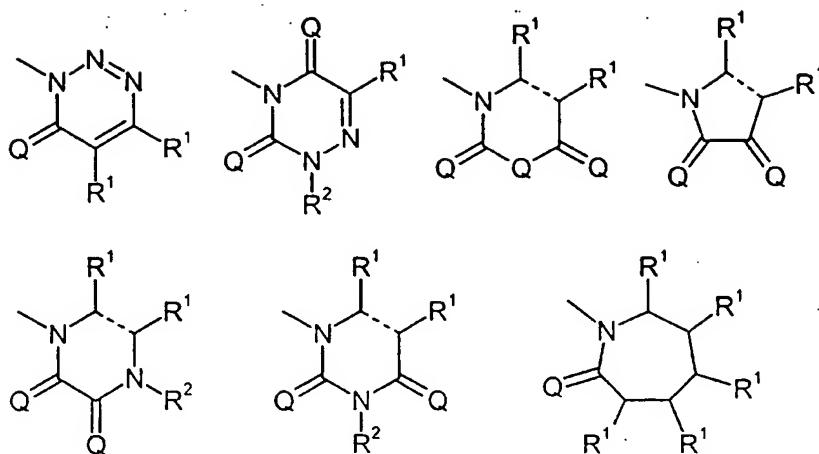
20

X steht vorzugsweise für Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Halogen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl oder C₁-C₄-Alkylsulfonyl substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen, oder für Alkylamino, Dialkylamino oder Di-alkylaminosulfonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen

25

Z steht vorzugsweise für eine der nachstehenden heterocyclischen Gruppierungen





5 worin jeweils die gestrichelt gezeichnete Bindung eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist,

Q für Sauerstoff oder Schwefel steht,

10 R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl oder C₁-C₄-Alkylsulfonyl substituiertes Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkylamino oder Dialkylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkenyl, Alkynyl, Alkenyloxy, Alkenylthio oder Alkenylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den Alkenyl- bzw. Alkynylgruppen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkyloxy, Cycloalkylthio, Cycloalkylamino, Cycloalkylalkyl, Cycloalkylalkoxy, Cycloalkylalkylthio oder Cycloalkylalkylamino mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Cycloalkylgruppen und gegebenenfalls bis zu 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, oder für jeweils gegebenenfalls durch

15

20

5 Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl, Phenyloxy, Phenylthio, Phenylamino, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylamino steht, oder - für den Fall, daß zwei benachbarte Reste R¹ und R¹ sich an einer Doppelbindung befinden - zusammen mit dem benachbarten Rest R¹ auch für eine Benzogruppierung steht, und

10 R² für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Alkylidenamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkanoylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkenyl, Alkynyl oder Alkenyloxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den Alkenyl- bzw. Alkynylgruppen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl oder Cycloalkylamino mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Cycloalkylgruppen und gegebenenfalls bis zu 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl steht, oder zusammen mit einem benachbarten Rest R¹ oder R² für gegebenenfalls durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl substituiertes Alkandiyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen steht,

25 wobei die einzelnen Reste R¹ und R² - soweit mehrere davon an gleiche heterocyclische Gruppierungen gebunden sind, gleiche oder verschiedene Bedeutungen im Rahmen der obigen Definition haben können,

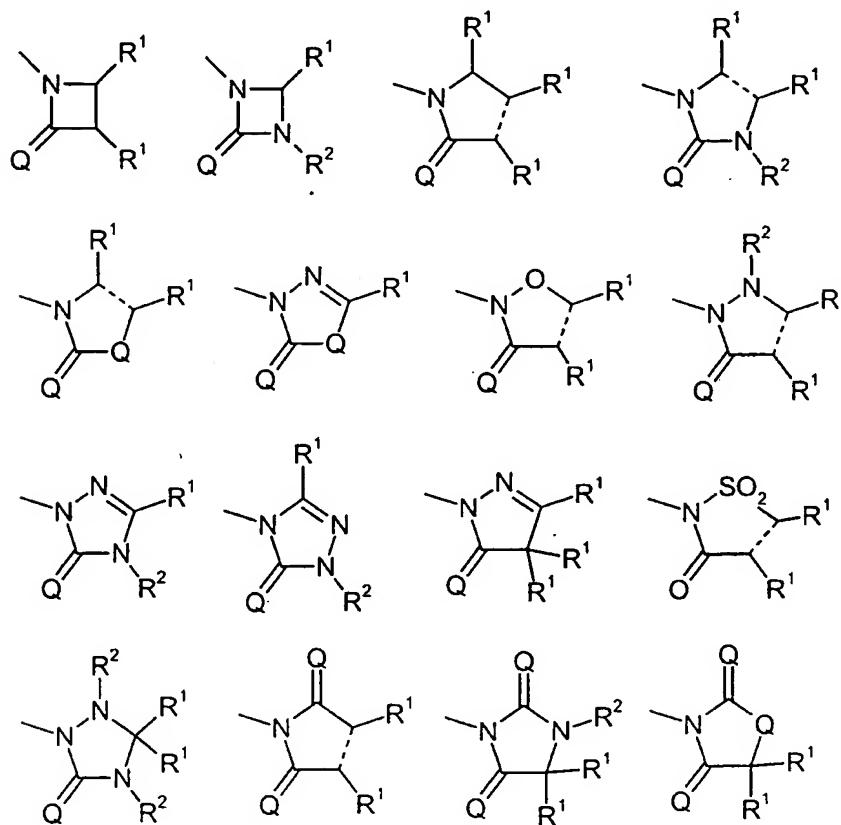
n steht besonders bevorzugt für die Zahlen 0, 1 oder 2.

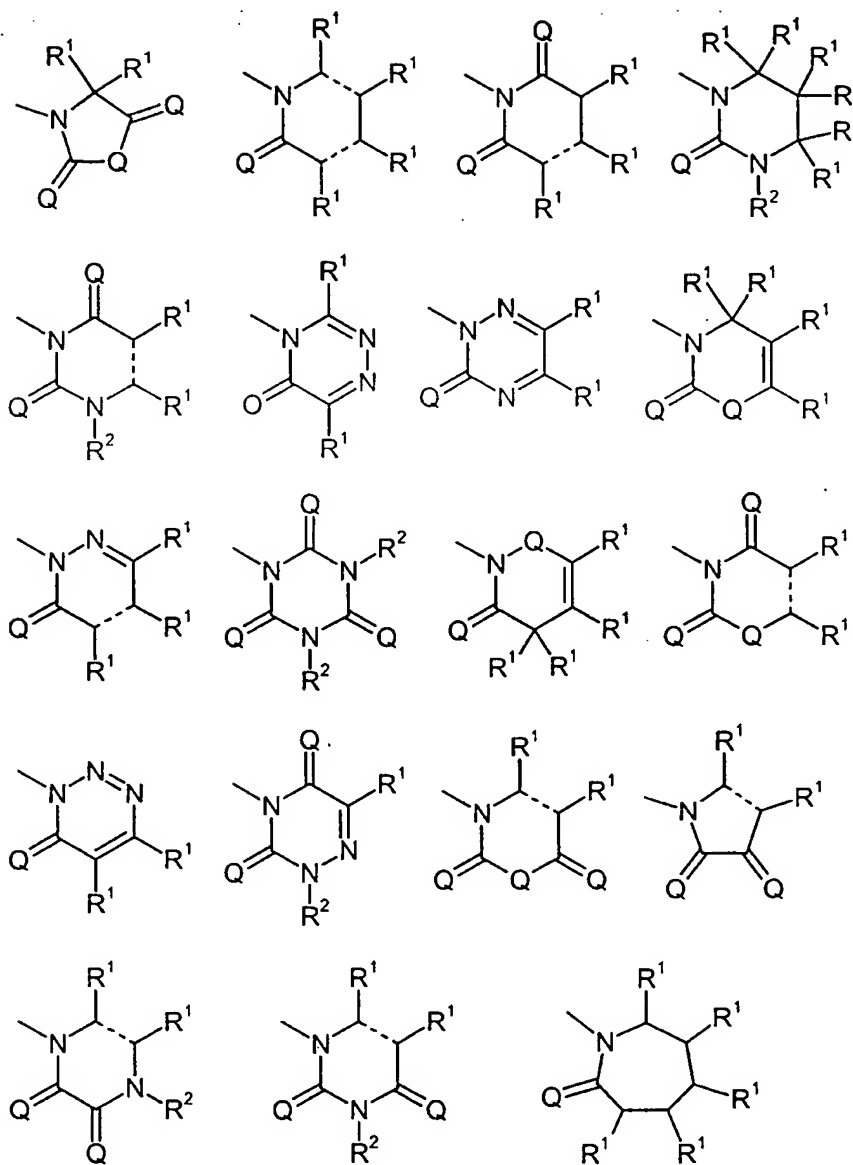
30 X steht besonders bevorzugt für Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Fluor, Chlor, Brom, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor,

- 5 Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, Methylthio, Ethylthio, n- oder i-Propylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl oder Ethylsulfonyl substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy substituiertes Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Methylthio, Ethylthio, n- oder i-Propylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n- oder i-Propylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n- oder i-Propylsulfonyl, oder für Methylamino, Ethylamino, n- oder i-Propylamino, Dimethylamino, Diethylamino, 10 Dimethylaminosulfonyl oder Diethylaminosulfonyl.

Z steht besonders bevorzugt für eine der nachstehenden heterocyclischen Gruppierungen

15





5

worin jeweils die gestrichelt gezeichnete Bindung eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist,

10

Q für Sauerstoff oder Schwefel steht,

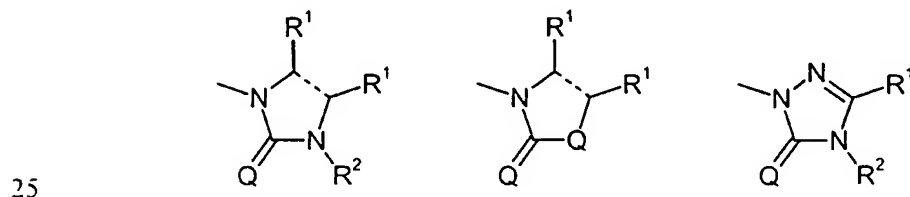
R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Iod, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, n-

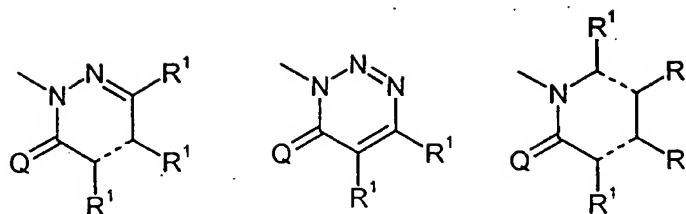
oder i-Propoxy, n-, i-, s- oder t-Butoxy, Methylthio, Ethylthio, n- oder i-Propylthio, n-, i-, s- oder t-Butylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n- oder i-Propylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n- oder i-Propylsulfonyl substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, n-, i-, s- oder t-Butoxy, Methylthio, Ethylthio, n- oder i-Propylthio, n-, i-, s- oder t-Butylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n- oder i-Propylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n- oder i-Propylsulfonyl, für Methylamino, Ethylamino, n- oder i-Propylamino, n-, i-, s- oder t-Butylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino oder Di-i-propylamino, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Propenyloxy, Butenyloxy, Propenylthio, Butenylthio, Propenylamino oder Butenylamino, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, Cyclopropylthio, Cyclobutylthio, Cyclopentylthio, Cyclohexylthio, Cyclopropylamino, Cyclobutylamino, Cyclopentylamino, Cyclohexylamino, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy, Cyclopropylmethylthio, Cyclobutylmethylthio, Cyclopentylmethylthio, Cyclohexylmethylthio, Cyclopropylmethylamino, Cyclobutylmethylamino, Cyclopentylmethylamino oder Cyclohexylmethylamino, oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy substituiertes Phenyl, Phenylloxy, Phenylthio, Phenylamino, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylamino steht, oder - für den Fall, daß zwei benachbarte Reste R^1 und R^1 sich an einer Doppelbindung befinden - zusammen mit dem benachbarten Rest R^1 auch für eine Benzogruppierung steht, und

5 R^2 für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methoxy oder Ethoxy substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i- oder s-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, Methylamino, Ethylamino oder Dimethylamino, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Ethenyl, Propenyl, Ethinyl, Propinyl oder Propenyloxy, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl oder Cyclohexylmethyl, oder für
 10 jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl steht, oder zusammen mit einem benachbarten Rest R^1 oder R^2 für jeweils gegebenenfalls durch Methyl und/oder Ethyl substituiertes Propan-1,3-diyl (Trimethylen), Butan-1,4-diyl (Tetramethylen) oder Pentan-1,5-diyl (Pentamethylen steht,

20 wobei die einzelnen Reste R^1 und R^2 - soweit mehrere davon an gleiche heterocyclische Gruppierungen gebunden sind, gleiche oder verschiedene Bedeutungen im Rahmen der obigen Definition haben können.

Z steht ganz besonders bevorzugt für eine der nachstehenden heterocyclischen Gruppierungen

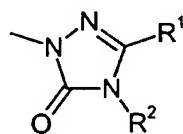




wobei Q, R¹ und R² wie bei den besonders bevorzugten Definitionen von Z definiert sind.

5

Unter den ganz besonders bevorzugten Definitionen für Z sei die folgende heterocyclische Gruppe hervorgehoben:

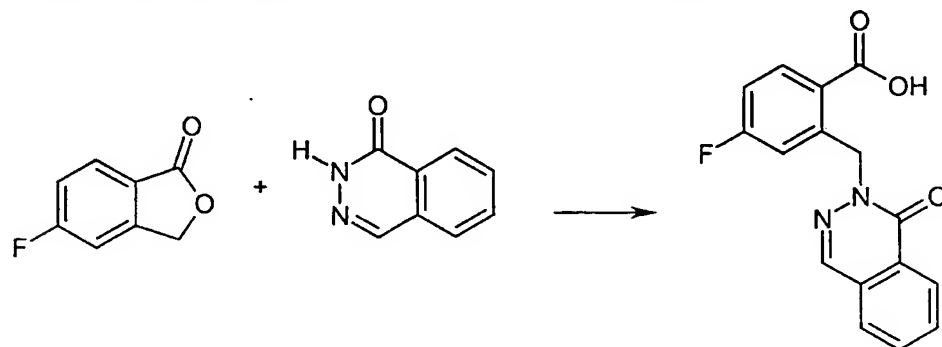


10

wobei R¹ und R² wie bei den ganz besonders bevorzugten Definitionen von Z definiert sind.

Verwendet man beispielsweise 5-Fluor-2-benzofuran-1(3H)-on und 1-Oxo-2(1H)-phthalazin als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf beim erfindungsgemäßen Verfahren durch das folgende Formelschema skizziert werden:

15



Die beim erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe benötigten Phthalide der allgemeinen Formel (II) sind bekannt und/oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. Heterocycles 31 (1990), 1261-1270; Synth. Commun. 20 (1990), 2641-2652; J. Org. Chem. 57 (1992), 2029-2033).

5

Die beim erfindungsgemäßen Verfahren weiter als Ausgangsstoffe benötigten Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (III) sind weitgehend bekannte Syntheschemikalien.

10 Als Metallsalze der Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (III) können insbesondere die Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze, wie die Lithium-, Natrium-, Rubidium-, Cäsium-, Magnesium-, Calcium- und Bariumsalze, ganz besonders bevorzugt die Natrium- und Kaliumsalze dieser Verbindungen eingesetzt werden.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird unter Verwendung eines aprotisch polaren Verdünnungsmittels durchgeführt. Hierzu gehören insbesondere Ether, wie Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethylenglykoldimethyl- oder -diethylether; Ketone, wie Aceton, Butanon, Methyl-isopropyl-keton oder Methyl-isobutyl-keton; Nitrile, wie
20 Acetonitril, Propionitril oder Butyronitril; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-formanilid, N-Methyl-pyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Ester wie Essigsäuremethylester oder Essigsäureethylester, Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid, sowie Sulfone, wie Tetramethylensulfon (Sulfolan).

25

Ketone, wie Methyl-isobutyl-keton, und Amide, wie N,N-Dimethyl-formamid und N,N-Dimethyl-acetamid, werden als Verdünnungsmittel ganz besonders bevorzugt.

30

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wird gegebenenfalls unter Verwendung eines basischen Reaktionshilfsmittels durchgeführt. Als Reaktionshilfsmittel für das erfindungsgemäße Verfahren

kommen im allgemeinen die üblichen anorganischen oder organischen Basen oder Säureakzeptoren in Betracht. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- -acetate, -amide, -carbonate, -hydrogencarbonate, -hydride, -hydroxide oder -alkanolate, wie beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Calcium-acetat, Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Calcium-amid, Natrium-, Kalium- oder Calcium-carbonat, Natrium-, Kalium- oder Calcium-hydrogencarbonat, Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Calcium-hydrid, Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Calcium-hydroxid, Natrium- oder Kalium- -methanolat, -ethanolat, -n- oder -i-propanolat, -n-, -i-, -s- oder -t-butanolat; weiterhin auch basische organische Stickstoffverbindungen, wie beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, Ethyl-diisopropylamin, N,N-Dimethyl-cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Ethyl-dicyclohexylamin, N,N-Dimethyl-anilin, N,N-Dimethyl-benzylamin, Pyridin, 2-Methyl-, 3-Methyl-, 4-Methyl-, 2,4-Dimethyl-, 2,6-Dimethyl-, 3,4-Dimethyl- und 3,5-Dimethylpyridin, 5-Ethyl-2-methyl-pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-piperidin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octan (DABCO), 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]-non-5-en (DBN), oder 1,8 Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en (DBU).

Alkalimetall- und Erdalkalimetall- -hydride, -hydroxide und -alkanolate, wie Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Calcium-hydrid, Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Calcium-hydroxid, Natrium- oder Kalium- -methanolat, -ethanolat, -n- oder -i-propanolat, -n-, -i-, -s- oder -t-butanolat, werden als basische Reaktionshilfsmittel ganz besonders bevorzugt.

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0°C und 200°C, vorzugsweise zwischen 10°C und 180°C.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, das erfindungsgemäße Verfahren unter erhöhtem

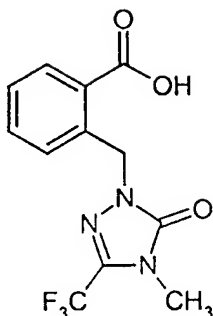
oder vermindertem Druck - im allgemeinen zwischen 0,1 bar und 10 bar - durchzuführen.

5 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol Phthalid der allgemeinen Formel (II) im allgemeinen zwischen 0,8 und 1,2 Mol, vorzugsweise zwischen 0,95 und 1,05 Mol, Stickstoffheterocyclus der allgemeinen Formel (III) oder ein Salz hiervon ein.

10 In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Reaktionskomponenten bei Raumtemperatur oder unter Kühlen vermischt und die Reaktionsmischung wird dann - vorzugsweise bei erhöhter Temperatur - bis zum Ende der Umsetzung gerührt.

15 Die Aufarbeitung kann nach üblichen Methoden durchgeführt werden. Beispielsweise wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand mit einem mit Wasser praktisch nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gewaschen, dann in Wasser aufgenommen, durch Zugabe einer starken Säure, wie beispielsweise Salzsäure, ausgefällt und durch Absaugen isoliert (vgl. die Herstellungsbeispiele).

20 Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herzustellenden 2-Heterocyclylmethylbenzoesäurederivate der allgemeinen Formel (I) können als Zwischenprodukte zur Herstellung von Wirkstoffen für pharmazeutische und landwirtschaftliche Anwendungen verwendet werden (vgl. Arzneimittelforschung 27 (1977), 2364-2368 – zitiert in Chem. Abstracts 88:98893; GB-A-1427408; DE-A-19833360).

Herstellungsbeispiele:**Beispiel 1**

5

10,0 g (60 mMol) 4-Methyl-5-trifluormethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on werden in 100 ml Methyl-isobutyl-keton aufgenommen und unter Rühren portionsweise mit 4,0 g (60 mMol) 85%igem Kaliumhydroxid versetzt. Nach Rühren über Nacht wird der Feststoff durch Absaugen isoliert und unter vermindertem Druck bei 80°C getrocknet.

10

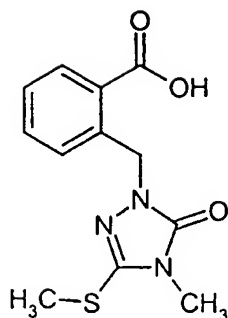
1,03 g (5 mMol) des so erhaltenen Kaliumsalzes von 4-Methyl-5-trifluormethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on und 0,67 g (5 mMol) 2-Benzofuran-1(3H)-on (Phthalid) werden in 8 ml N,N-Dimethyl-formamid aufgenommen und die Reaktionsmischung wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt, der Rückstand mit Diethylether gewaschen, in Wasser gelöst und mit 2N-Salzsäure angesäuert. Das kristallin angefallene Produkt wird durch Absaugen isoliert.

15

Man erhält 1,1 g (74 % der Theorie) 2-[(4-Methyl-3-trifluormethyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methyl]-benzoesäure vom Schmelzpunkt 132°C.

20

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 3,46 (s), 5,59 (s), 7,11 (d), 7,41 (t), 7,55 (t), 8,11 (dd).

Beispiel 2

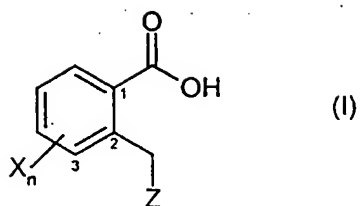
2,9 g (20 mMol) 4-Methyl-5-methylthio-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on werden in
5 60 ml N,N-Dimethyl-formamid gelöst und nach Zugabe von 0,88 g (22 mMol)
Natriumhydrid wird die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur (ca. 20°C) ge-
rührt. Anschließend werden 2,68 g (20 mMol) 2-Benzofuran-1(3H)-on (Phthalid)
dazu gegeben und die Reaktionsmischung wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt.
Dann wird im Wasserstrahlvakuum eingengt, der Rückstand mit Diethylether ge-
10 waschen, dann in Wasser gelöst und mit 2N-Salzsäure angesäuert. Das hierbei
kristallin angefallene Produkt wird durch Absaugen isoliert.

Man erhält 3,5 g (63 % der Theorie) 2-[(4-Methyl-3-methylthio-5-oxo-4,5-dihydro-
1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methyl]-benzoesäure vom Schmelzpunkt 122°C.

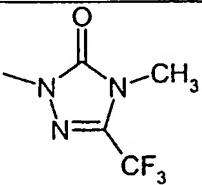
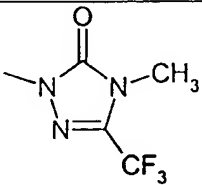
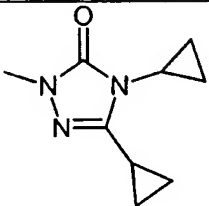
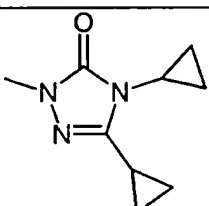
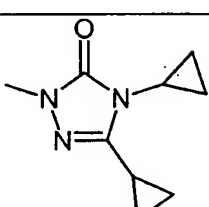
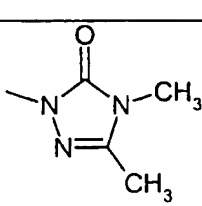
15

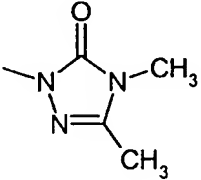
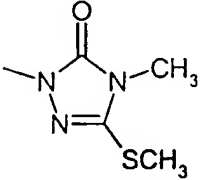
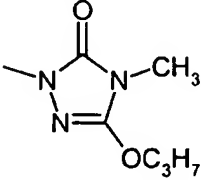
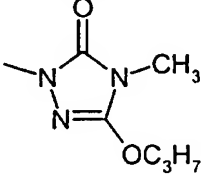
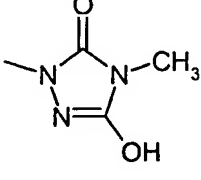
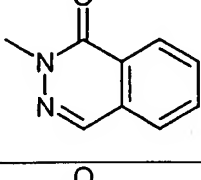
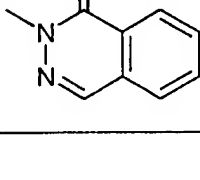
¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,55 (s), 3,25 (s), 5,44 (s), 7,18 (d), 7,39 (dt), 7,49 (dt), 7,99
(dd).

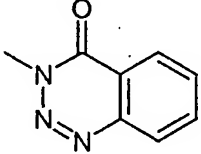
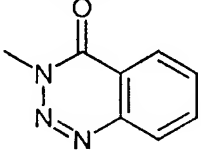
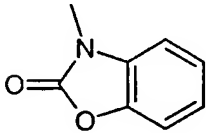
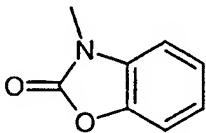
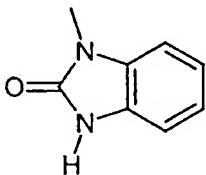
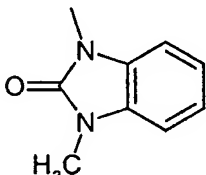
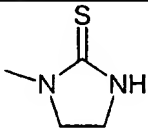
Analog zu den Beispielen 1 und 2 sowie entsprechend der allgemeinen Beschreibung
20 des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens können beispielsweise auch die in
der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
hergestellt werden.

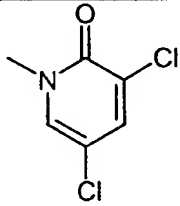
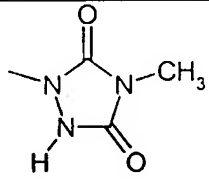
**Tabelle 1:** Beispiele für die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen

Bsp.- Nr.	(Position) X_n	Z	Physikal. Daten
3	(4) CF_3		Fp.: 158°C
4	(4,5) Cl_2		Fp.: 167°C
5	(4) Cl		Fp.: 109°C
6	(4) I		Fp.: 104°C
7	(4) Br		Fp.: 99°C

Bsp.- Nr.	(Position) X_n	Z	Physikal. Daten
8	(4) CN		Fp.: 196°C
9	(4) OCH ₂ CHF ₂		Fp.: 154°C
10	(4) CF ₃		Fp.: 162°C
11	-		(amorph)
12	(4) Br		Fp.: 174°C
13	-		Fp.: 131

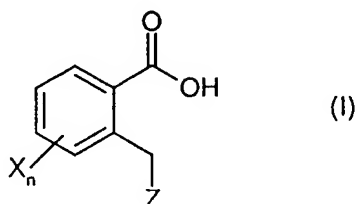
Bsp.- Nr.	(Position) X_n	Z	Physikal. Daten
14	(4) Br		
15	(4) Br		Fp.: 164°C
16	-		Fp.: 154°C
17	(4) Br		Fp.: 161°C
18	-		Fp.: 188°C
19	-		Fp.: 192°C
20	(4) Br		

Bsp.- Nr.	(Position) X _n	Z	Physikal. Daten
21	-		Fp.: 214°C
22	(4) Br		
23	-		Fp.: 194°C
24	(4) Br		
25	-		Fp.: 250°C
26	(4) Br		
27	-		Fp.: 251°C

Bsp.- Nr.	(Position) X_n	Z	Physikal. Daten
28	-	 <chem>CN1C=CC(=O)C(Cl)=C1Cl</chem>	Fp.: 181°C
29	-	 <chem>CN1C(=O)NC(=O)NC1=O</chem>	Fp.: 188°C

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen von 2-Heterocyclymethyl-benzoesäurederivate der allgemeinen Formel (I)



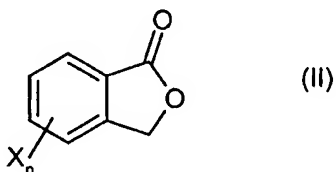
in welcher

n für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht,

X für Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Halogen, oder für jeweils gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylamino, Dialkylamino oder Dialkylaminosulfonyl steht, und

Z für über N (Stickstoff) gebundenes Heterocyclyl steht,

dadurch gekennzeichnet, daß Phthalide der allgemeinen Formel (II)



in welcher

n und X die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (III)

H-Z (III)

in welcher

5

Z die oben angegebene Bedeutung hat,

- oder mit Metallsalzen von Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel (III) -

10

in Gegenwart eines aprotisch polaren Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels umgesetzt werden.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0°C und 200°C durchgeführt wird.

15

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

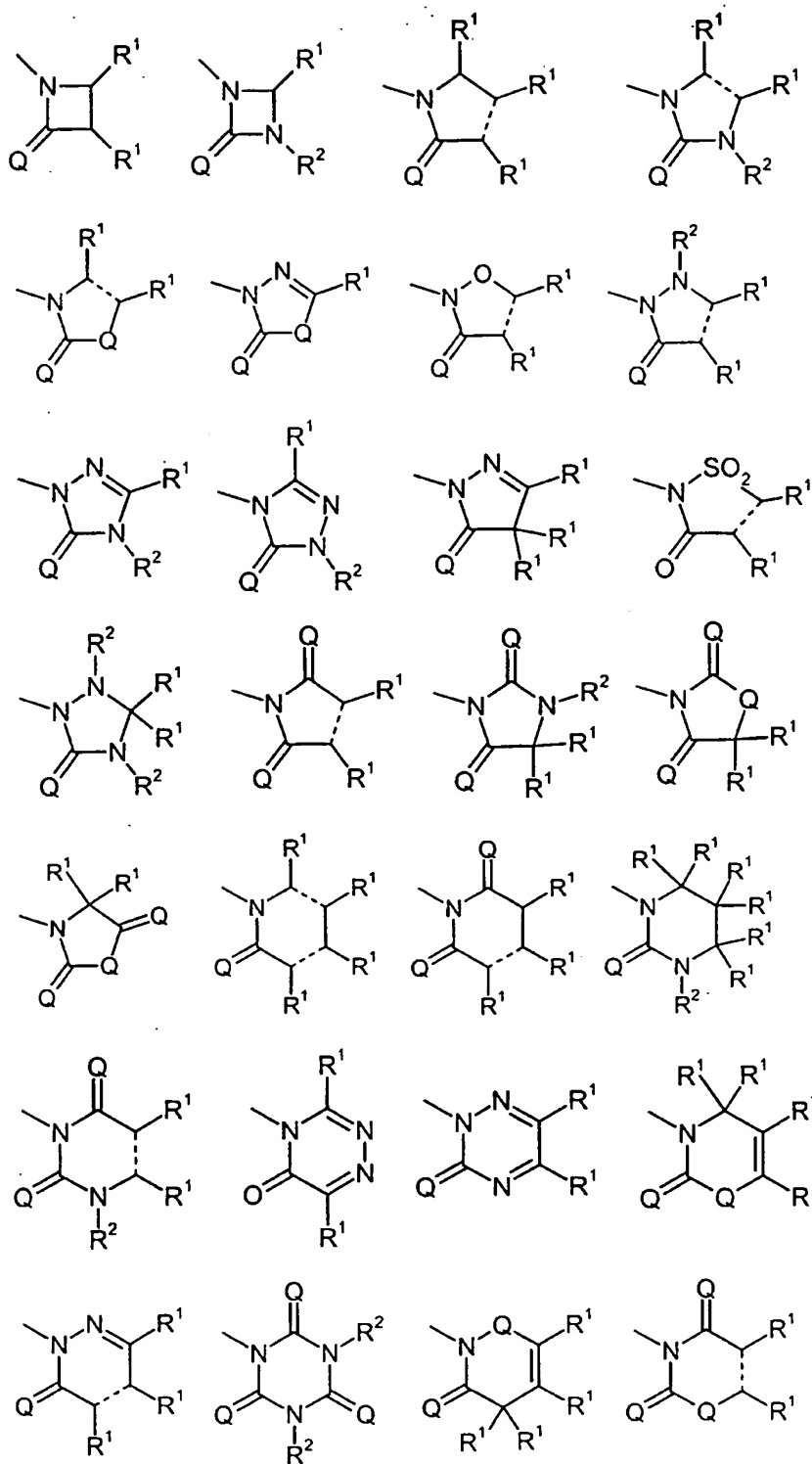
n für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht,

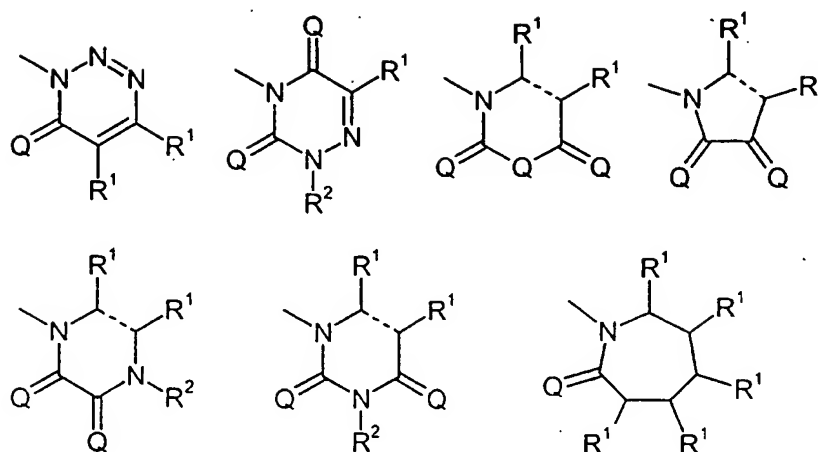
20

X für Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Halogen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl oder C₁-C₄-Alkylsulfonyl substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen, oder für Alkylamino, Di-alkylamino oder Dialkylaminosulfonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen steht,

25

Z für eine der nachstehenden heterocyclischen Gruppierungen





5

steht, worin jeweils die gestrichelt gezeichnete Bindung eine Einfach-
bindung oder eine Doppelbindung ist, und

Q für Sauerstoff oder Schwefel steht,

10

R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, für
jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl oder C₁-C₄-Alkyl-
sulfonyl substituiertes Alkyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy, Alkoxy-
carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl mit
jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen, für
jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkyl-
amino oder Dialkylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen in den Alkylgruppen, für jeweils gegebenenfalls durch
Halogen substituiertes Alkenyl, Alkynyl, Alkenyloxy, Alkenyl-
thio oder Alkenylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen in den Alkenyl- bzw. Alkynylgruppen, für jeweils ge-
gebenenfalls durch Halogen substituiertes Cycloalkyl, Cyclo-
alkyloxy, Cycloalkylthio, Cycloalkylamino, Cycloalkylalkyl,
Cycloalkylalkoxy, Cycloalkylalkylthio oder Cycloalkylalkyl-
amino mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Cyclo-

20

- 5 alkylgruppen und gegebenenfalls bis zu 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl, Phenylloxy, Phenylthio, Phenylamino, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylamino steht, oder – für den Fall, daß zwei benachbarte Reste R¹ und R¹ sich an einer Doppelbindung befinden - zusammen mit dem benachbarten Rest R¹ auch für eine Benzogruppierung steht, und
- 10 R² für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Alkylidenamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, für jeweils gegebenenfalls durch Cyano, Halogen oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkanoylamino mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Alkenyl, Alkynyl oder Alkenyloxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen in den Alkenyl- bzw. Alkynylgruppen, für jeweils gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl oder Cycloalkylamino mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Cycloalkylgruppen und gegebenenfalls bis zu 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, oder für jeweils gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl steht, oder zusammen mit einem benachbarten Rest R¹ oder R² für gegebenenfalls durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl substituiertes Alkandiyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen steht,
- 15
20
25

30 wobei die einzelnen Reste R¹ und R² – soweit mehrere davon an gleiche heterocyclische Gruppierungen gebunden sind, gleiche oder verschiedene Bedeutungen im Rahmen der obigen Definition haben können.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

n für 0, 1 oder 2 steht,

5

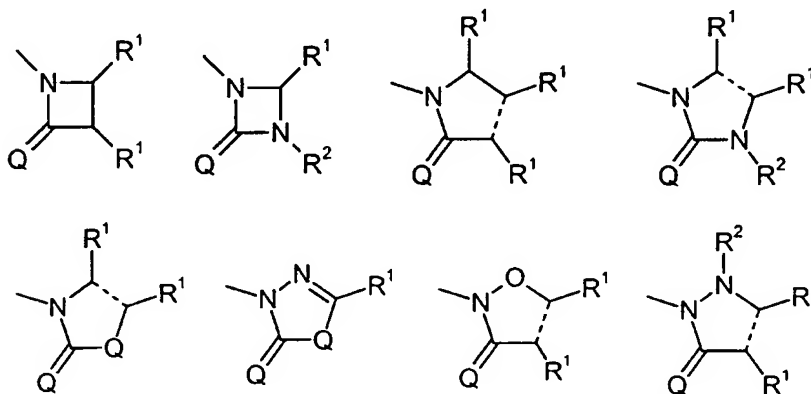
X für Nitro, Cyano, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Fluor, Chlor, Brom, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, Methylthio, Ethylthio, n- oder i-Propylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl oder Ethylsulfonyl substituirtes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy substituirtes Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituirtes Methylthio, Ethylthio, n- oder i-Propylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n- oder i-Propylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n- oder i-Propylsulfonyl, oder für Methylamino, Ethylamino, n- oder i-Propylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Dimethylaminosulfonyl oder Diethylaminosulfonyl steht,

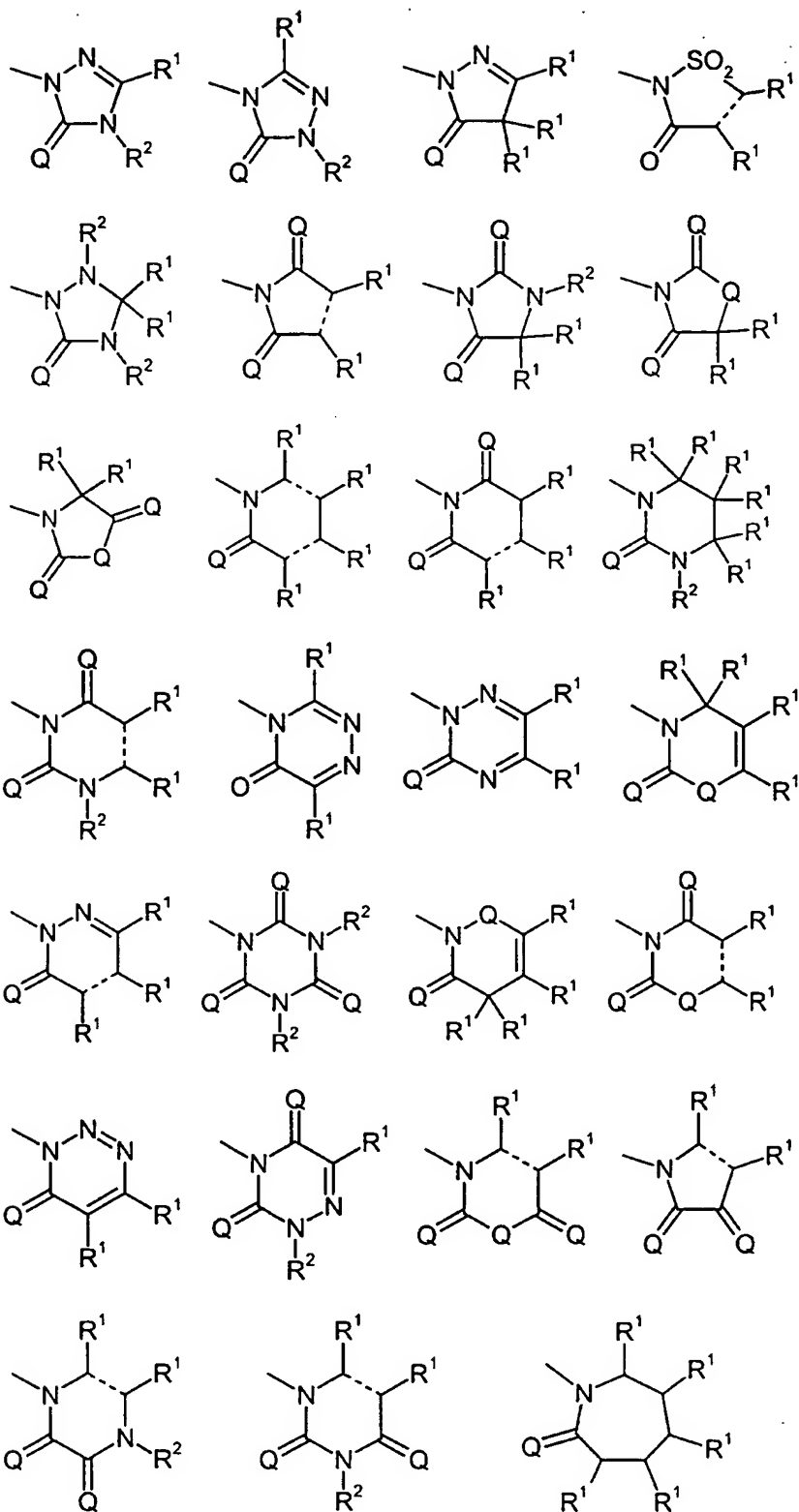
10

15

20

Z für eine der nachstehenden heterocyclischen Gruppierungen





steht, worin jeweils die gestrichelt gezeichnete Bindung eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist,

Q für Sauerstoff oder Schwefel steht,

5

R¹ für Wasserstoff, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Iod, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, n-, i-, s- oder t-Butoxy, Methylthio, Ethylthio, n- oder i-Propylthio, n-, i-, s- oder t-Butylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n- oder i-Propylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n- oder i-Propylsulfonyl substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, n-, i-, s- oder t-Butoxy, Methylthio, Ethylthio, n- oder i-Propylthio, n-, i-, s- oder t-Butylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, n- oder i-Propylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n- oder i-Propylsulfonyl, für Methylamino, Ethylamino, n- oder i-Propylamino, n-, i-, s- oder t-Butylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino oder Di-i-propylamino, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Ethenyl, Propenyl, Butenyl, Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Propenyloxy, Butenyloxy, Propenylthio, Butenylthio, Propenylamino oder Butenylamino, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, Cyclopropylthio, Cyclobutylthio, Cyclopentylthio, Cyclohexylthio, Cyclopropylamino, Cyclobutylamino, Cyclopentylamino, Cyclohexylamino, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy, Cyclo-

10

15

20

25

30

- propylmethylthio, Cyclobutylmethylthio, Cyclopentylmethylthio, Cyclohexylmethylthio, Cyclopropylmethylamino, Cyclobutylmethylamino, Cyclopentylmethylamino oder Cyclohexylmethylamino, oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy substituiertes Phenyl, Phenyloxy, Phenylthio, Phenylamino, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylamino steht, oder – für den Fall, daß zwei benachbarte Reste R^1 und R^1 sich an einer Doppelbindung befinden - zusammen mit dem benachbarten Rest R^1 auch für eine Benzogruppierung steht, und
- R^2 für Wasserstoff, Hydroxy, Amino, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor, Methoxy oder Ethoxy substituiertes Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i- oder s-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy, Methylamino, Ethylamino oder Dimethylamino, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Ethenyl, Propenyl, Ethinyl, Propinyl oder Propenyloxy, für jeweils gegebenenfalls durch Fluor und/oder Chlor substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl oder Cyclohexylmethyl, oder für jeweils gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n- oder i-Propoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl steht, oder zusammen mit einem benachbarten Rest R^1 oder R^2 für jeweils gegebenenfalls durch Methyl und/oder Ethyl substituiertes Propan-1,3-diyl (Trimethylen), Butan-1,4-diyl (Tetramethylen) oder Pentan-1,5-diyl (Pentamethylen steht,

wobei die einzelnen Reste R^1 und R^2 – soweit mehrere davon an gleiche heterocyclische Gruppierungen gebunden sind, gleiche oder verschiedene Bedeutungen im Rahmen der obigen Definition haben können.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inta. Jona! Application No

PCT/EP 00/05412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D249/12 C07D237/32 C07D253/04 C07D263/58 C07D235/26
C07D233/42 C07D213/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. BORNSTEIN ET AL: "The synthesis of alpha-amino-o-tolualdehyde diethylacetal and its attempted conversion to pseudoindole" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 78, no. 1, 1956, pages 83-86, XP002148447 DC US the whole document --- -/--	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2000

Date of mailing of the international search report

13/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. lional Application No

PCT/EP 00/05412

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	E. BELLASIO ET AL: "The reaction of phthalazino '2,3-b! phthalazine-5,12(7H,14H)-diones with nitrous acid" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA., vol. 30, no. 5, 1975, pages 343-352, XP002148448 SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA., IT the whole document ---	1-4
A	DE 196 27 901 A (BAYER AG) 15 January 1998 (1998-01-15) claims ---	1-4
P,A	DE 199 21 732 A (BAYER AG) 27 January 2000 (2000-01-27) claims -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05412

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19627901 A	15-01-1998	AU 3441297 A BR 9710238 A CA 2260201 A WO 9802422 A EP 0912527 A	09-02-1998 10-08-1999 22-01-1998 22-01-1998 06-05-1999
DE 19921732 A	27-01-2000	AU 5505099 A WO 0005221 A	14-02-2000 03-02-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte Jonaes Aktenzeichen

PCT/EP 00/05412

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D249/12 C07D237/32 C07D253/04 C07D263/58 C07D235/26
C07D233/42 C07D213/64

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	J. BORNSTEIN ET AL: "The synthesis of alpha-amino-o-tolualdehyde diethylacetal and its attempted conversion to pseudoindole" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 78, Nr. 1, 1956, Seiten 83-86, XP002148447 DC US das ganze Dokument -- -/--	1-4



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. September 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	E. BELLASIO ET AL: "The reaction of phthalazino '2,3-b! phthalazine-5,12(7H,14H)-diones with nitrous acid" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA., Bd. 30, Nr. 5, 1975, Seiten 343-352, XP002148448 SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA., IT das ganze Dokument ----	1-4
A	DE 196 27 901 A (BAYER AG) 15. Januar 1998 (1998-01-15) Ansprüche ----	1-4
P,A	DE 199 21 732 A (BAYER AG) 27. Januar 2000 (2000-01-27) Ansprüche -----	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05412

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19627901 A	15-01-1998	AU 3441297 A	09-02-1998
		BR 9710238 A	10-08-1999
		CA 2260201 A	22-01-1998
		WO 9802422 A	22-01-1998
		EP 0912527 A	06-05-1999
DE 19921732 A	27-01-2000	AU 5505099 A	14-02-2000
		WO 0005221 A	03-02-2000